

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie

Wallner H

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2014;

11 (1), 9-12

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie

H. Wallner

Kurzfassung: Pharmakoinvasive Therapieverfahren dominieren zunehmend die Behandlung venös thrombotischer Verschlüsse und haben eine hohe Primärerfolgsrate. Auch chronische Verschlüsse großer Venen können aufgrund speziell entwickelter Stents mit nachhaltiger Offenheitsrate behandelt werden. Die Ergebnisse laufender Studien werden in dieser Indikation mit Spannung erwartet.

Schlüsselwörter: pharmakoinvasive Therapie, venös thrombotischer Verschluss

Abstract: Lumen-opening Treatment of Venous Thrombosis and Thromboembolism. Pharmacoinvasive therapeutic procedures are increasingly dominating the treatment of venous

thrombotic closures and have a high primary success rate. Chronic closures of large veins can be treated due to specially developed stents with sustainable patency rate. The results of ongoing studies are expected in this indication with voltage. **Z Gefäßmed 2014; 11 (1): 9–12.**

Key words: pharmacoinvasive therapy, venous thrombotic closure

■ Systemische Lyse der tiefen Beinvenenthrombose

Eine systemische Lyse einer TVT hat auch bei Mehretagenthrombosen ohne Pulmonalarterienembolie nur mehr historischen Charakter.

Typische Indikationen stellten Mehretagenthrombosen bei < 65-jährigen Patienten ohne Kontraindikationen dar. Die besten Ergebnisse können bei einem Thrombusalter von < 7 Tagen erwartet werden [1].

■ Kathetergesteuerte Thrombolyse

Nachdem im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation die systemische Fibrinolyse mit einem erheblichen Komplikationsrisiko behaftet ist (schwere Blutungen 15 %, intrakranielle Blutungen 1,5 %), ist eine kathetergesteuerte Lyse die zu bevorzugende Therapieoption.

Bei der perkutanen kathetergesteuerten Thrombolyse („percutaneous catheter directed thrombolysis“, PCDT) wird der Thrombus über einen Perfusionskatheter, mit dem Vorteil einer höheren lokalen Konzentration des Lysemedikaments, niedrigeren systemischen Konzentration und konsekutiver Minderung des Blutungsrisikos, direkt lysiert. Weitere Vorteile liegen in der Möglichkeit der phlebographischen Darstellung der Thrombose über den Katheter wie auch in der Ausweitung der Therapie mit mechanischer Thrombektomie.

Die Erfahrungen bezüglich der kathetergesteuerten Therapie zur Behandlung der tiefen Venenthrombose stammen aus Fallserien und der prospektiv-randomisierten CaVenT-Studie (Catheter-directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis) [2], die eine signifikante Überlegenheit gegenüber der konservativen Therapie nachweisen konnte. Ein-

geschlossen wurden Patienten mit einer Symptombdauer von maximal 21 Tagen mit tiefer Venenthrombose der Femoralvene und/oder Iliakalvene mit dem primären Studien-Outcome der Gefäßöffnungsrate nach 6 Monaten und des Auftretens von klinischen Zeichen eines postthrombotischen Syndroms nach 2 Jahren.

Die lokale Thrombolyse erfolgte mit rt-PA (Alteplase, 0,01 mg/kg/h + Heparin mit einer max. Dosis von 20 mg/24 h und einer Therapiedauer bis 96 h) im Vergleich zur konventionellen Therapie mit niedermolekularem Heparin und Vitamin-K-Antagonisten. Nach 6 Monaten fand sich duplexsonographisch bei 58 von 90 (66 %) der lysierten Patienten eine offene iliofemorale Venenstrombahn, während dies bei der konventionell behandelten Gruppe bei 45 von 99 (47 %) der Patienten zu beobachten war ($p = 0,012$). In der vorliegenden Auswertung wurde das PTS 24 Monate nach tiefer Venenthrombose in der Kontrollgruppe in 55,6 % gegenüber 41,1 % nach katheterbasierter Thrombolyse beobachtet ($p = 0,047$) [3].

Es muss allerdings auch betont werden, dass diese Studie einige gravierende methodische Schwächen aufweist.

■ Pharmakomechanische Thrombektomie

Kombinationstherapien mit kathetergesteuerter mechanischer Thrombusentfernung und lokoregionärer Lyse sind bei Patienten mit akuter TVT in spezialisierten Zentren mit dem wesentlichen Vorteil, die Eingriffszeiten und die notwendige Monitorisierung der Patienten drastisch zu reduzieren, eine zunehmend akzeptierte Methode.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Kombinationstherapien (mechanische Thrombusentfernung und topische Lyse) liegen Fallstudien vor, die hohe Offenheitsraten gegenüber der alleinigen Lyse zeigen [4–6]. Die im Oktober 2008 begonnene ATTRACT-Studie (Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal With Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis) [7] wird voraussichtlich im Mai 2016 Auskunft über die kumulative Inzidenz des postthrombotischen Syndroms im Vergleich zu einer konventionellen Behandlungsgruppe geben. Als lokales Lytikum wird in dieser Studie Alteplase angewandt und mit mechanischer Thrombektomie kombiniert.

Eingelangt am 22. Jänner 2014, angenommen am 23. Jänner 2014

Aus dem Angiographielabor, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach
Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Hubert Wallner MBA, Leiter Angiographielabor, Innere Medizin, KH Schwarzach, A-5620 Schwarzach, Kardinal-Schwarzenberg-Straße 2–6; E-Mail: hubert.wallner@kh-schwarzach.at

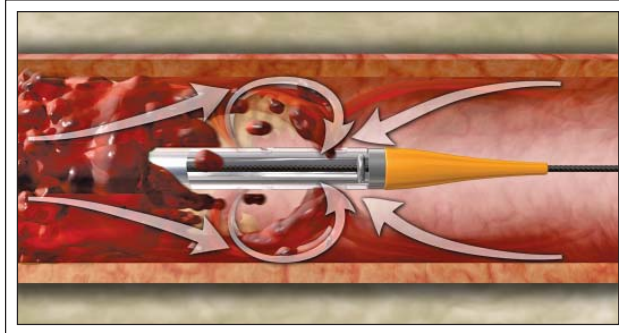


Abbildung 1: AngioJet® Powerpulse Spray. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Bayer HealthCare Medical Care.

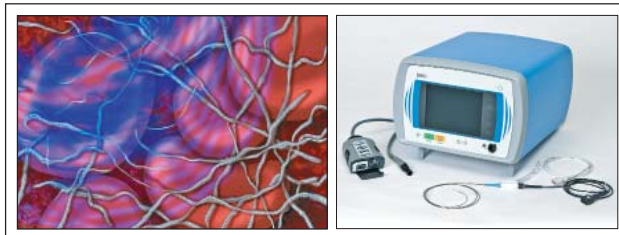


Abbildung 2: Fragmentierung der Fibrinfäden durch Ultraschallwellen, Steuerkonsole EKOS™. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von EKOS Corp.

Thrombektomiekatheter in Kombination mit einer Lyse

Hierbei wird zusätzlich zur lokalen Lyse eine mechanische Thrombusentfernung ermöglicht.

Beim AngioJet® (Bayer, Warrendale, PA) existiert ein hydrodynamisches Kombinationssystem, das den Thrombus durch einen Flüssigkeitsstrahl (mit Lytikum) zerkleinert (Abb. 1) und in den Katheter absaugt.

Trellis™ (Covidien, Mansfield, MA) ist ein Doppelballonkatheter mit der Möglichkeit einer – zwischen den Ballons – segmentalen Infusion eines Lytikums in hoher Konzentration und einer – nach ca. 15–20 Minuten – anschließenden Thrombusentfernung mittels einer rotierenden Drahtspirale (1500 rpm).

Ultraschallkatheter in Kombination mit einer Lyse

Der Vorgang wurde mittels lokaler, ultraschallgestützter, kathetergesteuerter Thrombolyse mit EKOS™ (EKOS Corporation, Bothell, WA) durchgeführt. Der Lysekatheter wird hierbei im Thrombus platziert, durch Freisetzung von Ultraschallwellen werden Fibrinfäden fragmentiert (Abb. 2), somit wird eine Verbesserung der Wirkung des Lytikums erzielt. Der Katheter wird mindestens 12 Stunden belassen.

Die interventionelle Behandlung scheint aufgrund der klinischen Erfahrung von Experten bei der akuten, proximalen tiefen Beinvenenthrombose gerechtfertigt. Dies spiegelt sich auch in den ACCP-Richtlinien (American College of Chest Physicians) wider, wobei bereits in den Richtlinien von 2008 [8] eine IIb-Empfehlung für ausgewählte Fälle abgegeben wird. Entscheidend ist auch, dass die periinterventionellen Risiken akzeptabel sind.

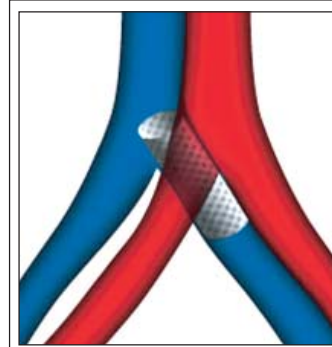


Abbildung 3: Stent bei May-Thurner-Syndrom. Abbildung zur Verfügung gestellt von Dr. Stephan Moll ©, www.clotconnect.org

■ Stentangioplastie

Vorteile der endovaskulären Therapieverfahren bestehen sowohl in der Möglichkeit der angiographischen Darstellung der Thrombose über den Katheter als auch in der Ausweitung der Therapie und der venösen Stentangioplastie. Indikationen für einen Stent ergeben sich, wenn Residualstenosen mit >50%iger Lumenobstruktion aufgrund chronischer Thrombosen oder venöser Kompressionsstörungen und somit ein Ausflusshindernis mit konsekutiver venöser Hypertonie bzw. venösen Reflux bedingen [9]. Besonders gute Ergebnisse werden in der Behandlung eines „Beckenvenensporns“ (May-Thurner-Syndrom, Abb. 3) erzielt, bedingt durch die auf der linken Vena iliaca communis aufsitzende rechte Arteria iliaca communis [10].

Venöse Stents können in der Vena cava inferior (Durchmesser 18–22 mm), den Iliakalvenen (14–16 mm) und in der Vena femoralis communis verwendet werden. Speziell für die venöse Strombahn wurde der Zilver Vena™-Stent (Cook Medical, Bloomington, IN) entwickelt, der durch ein lineares Zelldesign mit dem Vorteil einer genauen Platzierung und hohen Radialkräften charakterisiert ist. Die Einführung der Stents erfolgt in der Regel über eine 10 French große Schleuse transpopliteal. Die endovaskuläre Behandlung hat in Studien eine höhere Durchgängigkeit gegenüber offenen thrombusentfernenden operativen Verfahren erkennen lassen, auch wenn keine klaren Einflussfaktoren für die Stentoffenheitsrate bekannt sind (Abb. 4).

■ Lumeneröffnende Therapien bei akuter Pulmonalarterienembolie (PE)

Risikostratifizierung

Eine entscheidende Frage in der PE-Behandlung ist, Hochrisikopatienten zu erkennen. Für die Prognose relevant sind die Rechtsventrikelgröße und -funktion. So reicht für die Akuteinschätzung die Größenrelation in der Computertomographie des rechten (RV) zum linken Ventrikel (LV) und zeigt eine Dysfunktion bei einer Ratio > 1 [11]. Darüber hinaus erlaubt die Echokardiographie detaillierte Informationen wie Wandbewegungsstörungen und gestörtes Füllungsverhalten des linken Ventrikels durch das Interventrikularseptum. Erhöhte Biomarker (pro-BNP, kardiales Troponin) im Rahmen einer PE steigern die Kurzzeit-Mortalität bis auf das Fünffache [12].

Massive PE

Bei hämodynamischer Instabilität und Fehlen absoluter Kontraindikationen wird die systemische Thrombolyse ange-

wandt, obwohl keine Studie eine statistisch signifikante Verringerung der Sterblichkeit gegenüber der alleinigen Antikoagulation bewiesen hat.

Zahlreiche Thrombolytika wurden in randomisierten Studien ohne direkte Überlegenheit einer speziellen Substanz verglichen. Alteplase (rtPA), Streptokinase und Urokinase sind die am besten untersuchten Substanzen. Die Anwendung von Streptokinase ist kostengünstig, aber meist mit Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen und Hypotonie assoziiert, sodass Alteplase in Form von Kurzinfusionen (< 2 Stunden) mit rascher Thrombusauflösung und geringeren Blutungsraten der Vorzug gegeben wird [13].

Submassive PE

Eine Differentialtherapie zwischen systemischer Thrombolyse und lokaler Intervention oder Antikoagulation ist bei hämodynamisch stabilen Patienten mit abnormaler RV-Funktion und somit hohem Risiko einer Verschlechterung schwieriger.

Konstantinides et al. [13] zeigten, dass sich Patienten, die tPA erhielten, klinisch deutlich weniger verschlechtern als jene, die Placebo erhielten (11 % vs. 25 %). Ein Mortalitätsunterschied konnte jedoch bei einer allerdings hohen Rate an Rescue-Thrombolyse im Placebo-Arm nicht nachgewiesen werden.

Die schwerwiegendste Komplikation der Lyse ist die intrakranielle Blutung. Im ICOPER-Register traten bei 304 Patienten in 3 % Hirnblutungen im Rahmen der Lyse auf.

Evidenz für die Behandlung einer submassiven PE ist durch die Ergebnisse der PEITHO-Studie (Pulmonary Embolism International Thrombolysis Study) [14] gegeben. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war Tod oder Kreislaufkollaps nach 7 Tagen. Dieser wurde in der Tenecteplase-Gruppe – im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, die nur Heparin erhielt – um 56 % reduziert ($p = 0,015$). Damit konnte die Gabe von Tenecteplase eine hämodynamische Verschlechterung wirksam verhindern. Der Preis für diesen Vorteil war das vermehrte Auftreten von Blutungen unter Tenecteplase. Diese ereigneten sich überwiegend bei Patienten, die ≥ 75 Jahre alt waren.

Katheterbasierte Techniken

Moderne katheterbasierte Techniken umfassen mechanische Fragmentierung und/oder Aspiration von Embolien mit oder ohne topische thrombolytische Injektion und werden bei Kontraindikationen zur systemischen Lyse oder dem Ziel einer raschen Restitution der Kreislauftsituation eingesetzt. Obwohl verschiedene katheterbasierte Geräte vorhanden sind, gibt es nur spärlich evidenzbasierte Literatur. Gegenwärtig ist es aufgrund des Fehlens vergleichender randomisierter Daten nicht möglich, eine konkrete Empfehlung für eine bestimmte Technik zu geben. Es scheint aber sinnvoll, eines der zitierten Verfahren dann anzuwenden, wenn eine Thrombolyse versagt oder kontraindiziert ist. Bei hämodynamischer Instabilität sollte auch ein großzügiger Einsatz überlegt werden [7].

Die pharmakomechanischen Interventionen umfassen den in dieser Indikation zugelassenen Einsatz des AngioJet®, sowie

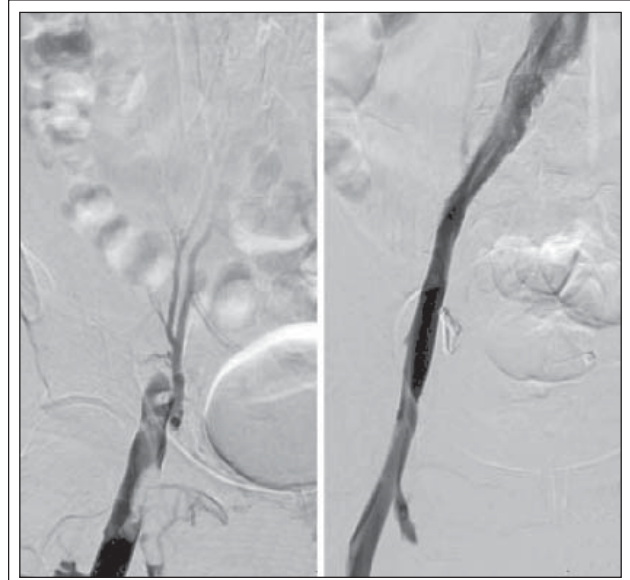


Abbildung 4: Venöse Thrombose der Vena femoralis communis und Vena iliaca dext. (links), nach Thrombektomie und Stent (rechts).

die ultraschallassistierte Thrombolyse mittels EKOS™. Die ultraschallassistierte Thrombolyse zeigte in einer Untersuchungsserie („ultrasound-assisted thrombolysis“; ULTIMA-Trial) in 24 Fällen unter Verwendung von rt-PA einen hochsignifikanten Rückgang des rechtsventrikulären Durchmessers.

Vena-cava-Filter

Absolute Indikationen bei rezidivierender venöser thromboembolischer Erkrankung trotz Antikoagulation oder bei Kontraindikation beziehungsweise Komplikation einer Antikoagulation.

Relative Indikationen beispielsweise bei tiefer Beinvenenthrombose mit proximaler Ausdehnung, massiver Lungenembolie behandelt durch Thrombolyse/Thrombektomie, eingeschränkter Patientencompliance bei der Einnahme der oralen Antikoagulation oder hohem Risiko für Komplikationen durch Antikoagulation.

Prophylaktische Indikationen betreffen keine venösen thromboembolischen Erkrankung, allerdings beispielsweise Traumapatienten oder Patienten vor chirurgischen Eingriffen mit hohem Risiko für eine venöse thromboembolische Erkrankung [15].

Temporäre Vena-cava-Filter haben den Vorteil, dass sie wieder entfernbar sind oder bei Bedarf permanent in der Vena cava belassen werden können.

Während bei den prophylaktischen Indikationen generell eine etwas liberalere Einstellung zur temporären Filterverwendung denkbar wäre, sollte auch hier jeweils interdisziplinär der individuelle Nutzen einer Vena-cava-Filter-Platzierung diskutiert werden. Grundsätzlich muss auch bei optionaler Filterverwendung davon ausgegangen werden, dass der Filter unter Umständen nicht wieder entfernt werden kann und lebenslang in der Hohlvene des Patienten verbleiben muss. Eine Kontraindikation zur Filterplatzierung liegt vor, wenn kein venöser Zu-

gangsweg vorhanden ist beziehungsweise keine Möglichkeit in der Vena cava besteht, einen Filter zu platzieren.

■ Relevanz für die Praxis

Im vorliegenden Artikel werden folgende Themen praxisbezogen behandelt:

- tiefe Beinvenenthrombose
- kathetergesteuerte Thrombolyse
- pharmakomechanische Therapieverfahren
- AngioJet®
- Ekosonic-Ultraschall-Lyse
- Stentangioplastie
- May-Thurner-Syndrom
- Pulmonalembolie

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Trübestein P, Wilgalis M, et al. Die fibrinolytische Therapie mit Streptokinase und Uro-

kinase bei tiefer Venenthrombose. Med Klin 1986; 81: 79–84.

2. Enden T, Sandvik L, Klow NE, et al. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute ilio-

femoral vein thrombosis, the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial (NCT00251771). Am Heart J 2007; 154: 808–14.

3. Enden T, Haig Y, Klow N, et al. Long-term outcomes after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31–8.

4. Watson LJ, Arman MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2004 (4): CD002783.

5. Plate G, Eklof B, Norgren L, et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis: 10 years results of a prospective randomised study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 367–74.

6. Kim HS, Patra A, Paxton BE, et al. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1099–104.

7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e419S–e494S.

8. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 1105–25.

9. Titus JM, Moise MA, Bena J, et al. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. J Vasc Surg 2011; 53: 706–12.

10. Jaff MR. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1788–830.

11. Kostrobiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 2166–72.

12. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am J Med 2012; 125: 465–70.

13. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998; 82: 966–70.

14. PEITHO Pulmonary Embolism Thrombolysis Study. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00639743> (Zuletzt gesehen: 24.1.2014).

15. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 449–59.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung